

电压门控的 Na⁺通道驱动电耦合的 AII 无轴突-ON 双极细胞网络中产生的固有振荡活动

Stuart Trenholm^{1, 5}, Joanna Borowska¹, Jiawei Zhang⁴, Alex Hoggarth¹, Kyle Johnson¹, Steven Barnes^{2, 3}, Timothy J. Lewis⁴, Gautam B. Awatramani^{1, 5}

¹解剖学系; 加拿大哈利法克斯达尔豪斯大学神经生物学 B3H 1X5

²眼科学, 视觉科学, 达尔豪斯大学, 哈利法克斯, 加拿大, B3H 1X5

³生理学, 生物物理学, 达尔豪斯大学, 哈利法克斯, 加拿大, B3H 1X5

⁴加州大学数学系, 加州戴维斯 95616, 美国

⁵维多利亚大学生物系, BC 省维多利亚, 加拿大 V8W 3N5

要点

- 在视网膜变性小鼠模型中, 光感受器死亡通过一种未知的机制导致残留的 AII 无轴突-ON 锥体双极细胞网络的膜振荡。
- 我们发现这种振荡需要电压门控 Na⁺通道和缝隙结, 而不是超极化激活电流(I_h)。
- Na⁺通道主要在 AII 无轴突细胞中表达, 在 ON 锥体双极细胞中表达 I_h, 并通过缝隙连接相互作用形成振荡。
- 当光感受器输入到双极细胞的信号被药物阻断时, 野生型(WT) AII 无轴突锥体双极细胞网络中也出现了类似的内在振荡。
- 当耦合网络中引入低水平的细胞异质性时, 计算建模捕获实验结果。
- 这些对退化视网膜自发活动的细胞机制的独特见解, 可能有助于设计最有效的策略来使用视网膜假体恢复视力

摘要

在视网膜变性的 rd1 小鼠模型中, 光感受器的丧失导致视网膜 ON 锥双极和 AII 无轴突细胞残余电耦合网络中的振荡活动(~10-20 Hz)。我们测试了超极化激活电流(I_h)、电压门控 Na⁺通道和缝隙连接在介导这种振荡活动中的作用。阻断 I_h (1 mM Cs⁺)可使网络超极化并增强活性, 而拮抗电压依赖的 Na⁺通道(1 μM TTX)则可消除 AII 无轴突细胞 ON 锥体双极细胞网络的振荡活性。电压门控 Na⁺通道仅在 AII 无轴突细胞中被观察到, 暗示这些细胞是活动的主要驱动者。药物解偶联网络(200 μM 甲氧灭酸(MFA))阻断了所有细胞的振荡, 表明 Na⁺通道对网络中的多种细胞类型产生影响。在 WT 视网膜中, 阻断双极细胞(10 μM NBQX 50 μM L-AP4)的光感受器输入可导致轻度(~10 mV)超极化, 并在 AII 无核细胞 ON 锥体双极细胞网络中诱导振荡活动。这些振荡与 rd1 视网膜中观察到的振荡具有相似的特性, 这表明不需要主要退化引起的网络重连来触发自发振荡。最后, 我们构建了一个简化的计算模型, 显示了 Na⁺通道相关的网络振荡。在这个模型中, 个体神经元之间通道密度的轻度异质性重现了我们的实验结果。这些结果表明, 在

AII 无轴突细胞中 TTX 敏感的 Na^+ 通道触发变性诱导的网络振荡，为下游残余神经元提供持久的突触驱动，从而取代光受体成为视网膜活动的主要驱动因素。

介绍

视网膜变性过程中光感受器的丧失伴随着 rd1 小鼠视网膜的自发网络振荡 (Ye & Goo, 2007; Margolis 等人, 2008 年; Stasheff, 2008; Menzler & Zeck, 2011)。一些证据表明，这些振荡出现在 ON 锥双极和全无轴突细胞的电耦合网络中。首先，ON 锥双极和全无轴突细胞的直接记录显示 10hz 的膜振荡不依赖于化学突触传递 (Borowska 等人, 2011 年)。第二，突触后 rd1 神经节的起搏器活动 (Margolis 等人 2008; Stasheff, 2008) 和无轴突细胞 (Borowska 等人 2011) 很大程度上依赖于双极细胞的兴奋性突触输入。第三，在残留光感受器、杆双极和抑制性无轴突细胞突触的药物封锁过程中，神经节细胞的自发突触输入持续存在，这表明振荡活动起源于突触前兴奋性神经元 (Borowska 等人 2011)，而不是来自残余回路的动态抑制反馈特性 (Margolis & Detwiler, 2011)。虽然这些研究证实了电耦合的 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞网络在驱动视网膜 rd1 节律性活动中的重要作用 (Borowska 等, 2011)，但这种自发活动的生物物理学基础仍在很大程度上未知。

中枢神经系统其他部分的起搏器活动通常来自于静停电位附近激活的电流之间的非线性相互作用，包括超极化激活电流 (I_h) 和电压门控 Ca^{2+} 和 Na^+ 电流 (Hausser 等 2004)。在 WT 视网膜中，电压门控 Ca^{2+} 通道赋予 ON 锥体双极细胞振荡电位 (Burrone & Lagnado, 1997)。然而，rd1 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞的振荡对电压门控 Ca^{2+} 通道阻滞剂不敏感，这表明它们是由其他通道类型介导的 (Borowska 等, 2011)。在这里，我们研究了已知的 Na^+ 通道是否在 AII 无轴突细胞中表达 (Nelson, 1982; Boos 等人 1993 年; Wu 等人 2011; Demb, Singer, 2012) 和/或 I_h，已知在 ON 锥双极细胞中表达 (Muller 等人 2003; Ivanova & Muller, 2006; Fyk-Kolodziej & Pourcho, 2007) 可以驱动视网膜 rd1 的振荡，就像它们在其他网络中所做的那样 (在 Hausser 等人 2004 年综述)。此外，尚不清楚活动是否起源于单个的 AII 无轴突细胞或 ON 锥双极细胞，或者活动是否需要耦合网络中的多个元素。因此，我们也研究了缝隙连接在 rd1 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞网络中产生和传播活动的作用。

我们记录了形态学鉴定细胞的活动，并使用药理学工具来证明 Na^+ 通道在启动变性诱导的视网膜网络振荡中的关键作用。这些通道似乎驱动由间隙连接的多个 AII 无轴突细胞的去极化活性，并受到耦合 ON 双极细胞中表达的阳离子电导的强烈调节，这些阳离子电导影响网络的静定电位。利用一个计算模型，我们探索了膜电位的轻微变化是如何导致在全无轴突 ON 锥双极细胞网络内产生振荡的。

方法

实验在 rd1 小鼠系 (B6. C3-Pde6b^{rd1} Hps4le/J; Jackson 实验室, Bar Harbor, ME, USA) 和野生型小鼠 (C57BL/6J)。动物程序遵循加拿大动物保护委员会的指导方针，并得到维多利亚大学和达尔豪西大学实验动物委员会的批准。

全细胞记录

如前所述，对整个视网膜进行了电生理测量 (Borowska 等, 2011 年)。视网

膜连续浸泡在含有(mM): 110 NaCl, 2.5 KCl, 1 CaCl₂, 1.6 MgCl₂, 10 葡萄糖和 22 NaHCO₃ 的林格氏溶液中, 该溶液在 95% O₂ 和 5% CO₂ 中鼓泡, 产生 pH 为 7.4。实验在 36°C、37°C 下进行。电压钳实验电极包含(mM): 112.5 Cs CH₃SO₃、9.7 KCl、1 MgCl₂、1.5 EGTA、10 Hepes、4 ATP Mg²⁺、0.5 GTP Na³⁺和 0.02 Alexa 594。用 CsOH 调节 pH 至 7.4。电流箝位实验电极包含(mM): 115 钾葡萄糖酸钾, 5 KCl, 1 MgCl₂, 10 EGTA, 10 Hepes, 4 ATP Mg²⁺, 0.5 GTP Na³⁺和 0.02 Alexa 594。使用 Multiclamp 700B 放大器(Molecular Devices Inc., Sunnyvale, CA, USA)进行录音。模拟信号在 pCLAMP10 (Molecular Devices)控制下用 Digidata 1400a /D 板(Molecular Devices)在 1kHz 进行滤波, 在 2kHz 进行采样。对于 K⁺基溶液, 结电位计算为 14 mV, 而对于 Cs⁺基溶液, 结电位计算为 11 mV, 并离线修正。在生理记录之后, 使用定制的双光子成像系统对细胞进行成像, 并按照之前概述的方法进行识别(Borowska 等人, 2011 年)。

光刺激

光刺激由 DLP 投影仪产生(德州仪器; 刷新率 75HZ)与自定义软件控制。环境背景强度, 用校准的分光光度计(USB2000; Ocean Optics, Dunedin, FL, USA)是 3 个 1010 光子 1 厘米²(采样在 500 nm), 这相当于~ 4 个光异构化视杆¹s⁻¹ (Applebury 等人 2000; Lyubarsky 等人, 2004)。这种强度水平被认为是在介视范围内(Umino 等人, 2008 年)。四百微米的光斑(93%的迈克尔逊对比度)集中在感兴趣的细胞(体细胞)上, 通过亚级聚光镜聚焦在感光器的外部部分。

分析

振荡幅度由膜电位的标准差估计。通过构建功率谱图(1.22-0.48 Hz)估计振荡活动的频率特征, 从 10 到 30 秒段的代表性轨迹。通过对原始数据的目测确认了功率谱中的峰值。配对 t 检验用于评估药理学实验。图中的数据表示平均扫描电镜。

结果

间隙连接和 Na⁺通道, 而不是 I_h, 支持网络振荡

为了测试 I_h, Na⁺电流和缝隙连接在调节振荡中的作用, 我们首先研究了如何通过药物阻断这些通道来影响起搏器活动。所有全细胞电生理测量均来自 ON 锥双极细胞、全无轴突细胞或神经节细胞。将 Alexa 594 添加到细胞内贴片溶液中, 使用双光子成像方法, 在生理记录后可以立即对细胞进行可视化和识别。图 1A 展示了 Alexa 594 填充的 ON 锥形双极细胞和 AII 无核细胞的图像堆栈, 旋转 90 度以显示其特征形态。成像前, 在 rd1 AII 无轴突和 ON 锥双极细胞中记录的膜振荡如图 1B 所示。频谱分析显示, 功率谱中有一个清晰的峰值, 表明振荡的基频(图 1C:为 rd1 ON 锥形双极细胞), 正如前面提到的(Borowska 等人, 2011 年)。ON 锥双极细胞的平均振荡频率为 15.1±1.3 Hz; n = 14), 在 AII 无轴突细胞(16.8±3.2 Hz: n = 5; P>0.5), 因此这些细胞的数据被汇集在随后的药理学

实验中。

1 mM Cs⁺超极化 ON 锥双极细胞和 AII 无轴突细胞的膜电位分别为 8.2 ± 2.1 mV ($n = 7$; 4 个 ON 锥双极细胞和 3 个 AII 无轴突细胞; $P = 0.001$), 表明 Cs⁺的主要作用是阻断休息时活跃的 Ih (Bal & 麦考密克, 1997)。然而, 这并不排除 Cs⁺也阻塞低阈值或内向整流 K⁺通道的可能性(Demontis 等, 2009; Tang 等, 2010)。伴着超极化, Cs⁺降低了 ON 锥双极和 AII 无轴突细胞的振荡频率, 平均为 6.4 ± 2.1 Hz ($P = 0.001$; 图 1Ba), 但显著增加了峰值振荡频率的功率 $715 \pm 207\%$ ($P < 0.01$; 图 1 c)。虽然这些发现排除了 Ih 在产生振荡中的关键作用, 但他们表明它可以强烈地调节节律活动。

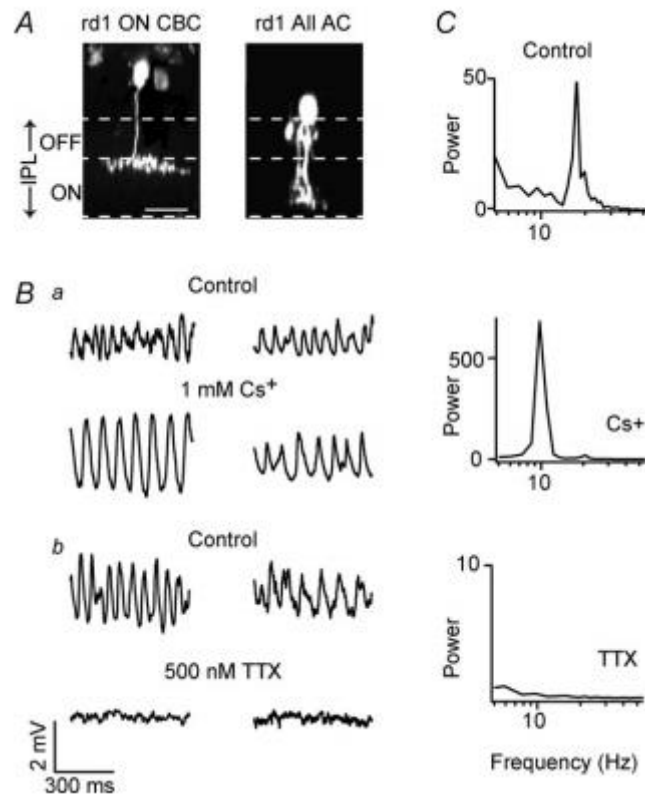


图 1: rd1 锥体双极 AII 无头细胞网络的固有膜振荡依赖于电压门控的 Na⁺通道, 而不是 Ih
A, rd1 on 锥体双极细胞(左)和 AII 无头细胞(右)的双光子图像堆栈在整个视网膜的生理记录后立即获得(如图 B 所示)。堆叠旋转 90 度以描绘每个单元的深度剖面。虚线划分了内丛状层(IPL)的边界, 由弱神经节和无轴突细胞染色评估, 以及假定的 ON 和 OFF 层之间的边界(设置为 IPL 的 40%)。比例尺:10 μ m。B, 电流箝位记录来自 rd1 ON 锥形双极体(左面板)和控制(上面板 a 和 B)的 ai 无轴突细胞(右面板), 以及存在 1mm Cs⁺ (a)或 1 μ M TTX (B, 在不同 ON 锥形双极体细胞中记录)。C, 不同药物条件下, 在 Ba 和 b 中显示的 ON 锥形双极细胞膜电位的功率谱。

与阻断 Ih 相比, 用 0.5 μ M TTX 拮抗电压门控 Na⁺通道完全消除了 rd1 AII 无轴突和 ON 锥形双极细胞的振荡活性($n = 11$; 7 ON 锥形双极和 4 个 AII 无轴突细胞; 图 1Bb), 表明这些通道在心脏起搏器活动中的重要作用。在 TTX 存在

的情况下,功率谱中没有明显的峰值(图 1C)。此外,TTX 的应用导致了 AII 无轴突 ON 锥形双极细胞网络的轻度超极化(3.1 0.8 mV; n = 5; AII 无轴突细胞 2 个, ON 锥双极细胞 3 个; 数据未显示)。

这些来自 rd1 ON 锥双极细胞和 AII 无轴突细胞的直接记录暗示 Na⁺通道在节律发生中是一个关键的元素。这些发现令人惊讶,因为最近的一项研究表明 TTX 敏感 Na⁺通道在介导网络振荡中具有非强制性的作用(Menzler & Zeck, 2011; 看到讨论)。

为了测试单个的 AII 无轴突和 ON 锥体双极细胞是否能够支持心脏起搏器的产生活动,或者是否需要一个耦合网络,我们接下来检测了甲氧苄二氧吡啶(MFA, 200 μM)的作用,这是一种相对特定的缝隙连接阻断剂(Manookin 等, 2008; Veruki & Hartveit, 2009)。mfa 的应用强烈抑制了膜振荡的幅度(图 2A 和 B; 74 年 18%的抑制; n = 10; 3rd1 AII 无轴突细胞和 7rd1 ON 锥双极细胞)。在 MFA 存在的情况下,功率谱中没有明显的峰。在 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞活性测定中,MFA 诱导的振荡活性抑制的时间过程可以很好地用一个时间常数为 6.0 0.8 min 的单指数函数来描述,这与 MFA 对间隙连接的缓慢作用相一致(图 2B; Veruki & Hartveit, 2009)。此外,MFA 的应用还伴随着膜输入电阻的增加(与对照相比,为 19533%; n = 5; P = 0.026; 图 2; Veruki & Hartveit, 2009)。这些数据表明,间隙结是关键的产生振荡。因此,单独来看,无论是 ON 锥双极还是 ai 无轴突细胞似乎都没有产生振荡的内在能力(但见 Cembrowski 等人 2012)。

I_h 电流在 rd1 ON 锥形双极细胞中表达, Na⁺电流在 rd1 AII 无轴突细胞中表达

由于我们发现 I_h 和 Na⁺电流都影响 rd1 视网膜的自发振荡,我们接下来描述了它们在退化视网膜的 AII 无核和 ON 锥体双极细胞中的功能表达模式。图 3A 显示了在 rd1 AII 无轴突和 ON 锥形双极细胞中测量的典型电压门控电流对简短电压脉冲的响应。70 mV 的正去极化在 AII 无轴突细胞中诱发小的再生内向电流,这是 Na⁺通道介导的细胞的特征(图 3Aa; Wu 等, 2011)。这些电流出现在一个电位范围内,可能是由于全无轴突细胞电耦合网络的空间钳位性差造成的(Tian 等人 2010)。此外,随着膜去极化的增强,这些小穗可以在极高的速率(300 Hz)下被触发,尽管它们的振幅有所降低(图 3Aa)。与全无轴突细胞相比,这种再生电流在双极细胞记录中从未观察到(图 3Ab; n = 20; 注意,电容性电流没有被修正)。图 3Ac 比较了内向电流的频率作为电压的函数的 AII 无源和 ON 锥双极细胞(5 rd1 AII 无源细胞和 8 rd1 ON 锥双极细胞)。因此,在 rd1 视网膜再生内向 Na⁺电流似乎是 AII 无头细胞的一个特征,而不是在双极细胞,类似于 WT 视网膜(Nelson, 1982; Boos 等人 1993 年; Veruki 和 Hartveit, 2002 年; 见潘与胡, 2000 年; 崔、潘, 2008)。

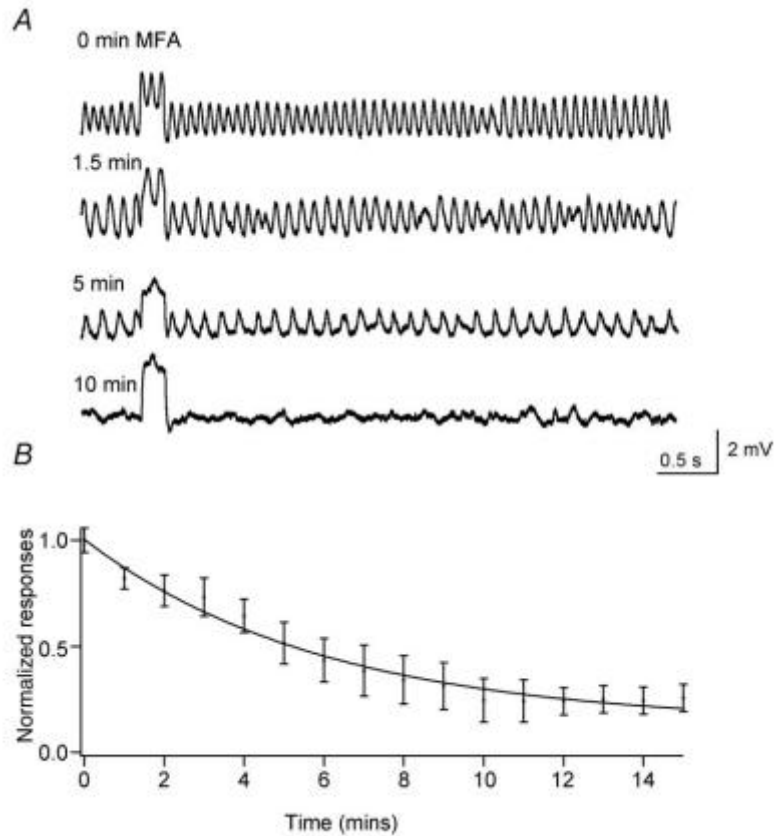


图 2: 缝隙连接拮抗剂 MFA 阻断了全无轴突 ON 锥形双极细胞网络的振荡。A, 应用 200 μ M MFA 后, rd1 ON 锥形双极细胞在电流钳中测量的不同时间(如图所示)的振荡活动。每道包括膜对持续 200 毫秒的 20pA 去极化电流脉冲的响应。B, 从 3rd1 AII 无核细胞和 7rd1 ON 锥形双极细胞记录的膜电位的归一化标准偏差被绘制为时间的函数。数据用单一指数函数拟合。

在电流箝位模式下, 稳定电流注入(5 ~ 100 pA)使膜去极化, 并在 10mV 的 aiamacine 中持续激活一系列小振幅小穗; 图 3Ba), 但在双极细胞中从未见过(数据未显示; 这些小穗被 TTX 完全阻断, 证实它们是由电压门控的 Na⁺通道介导的(图 3Bb; n = 4)。此外, AII 无轴突小穗在间隙连接阻断剂 MFA 的存在下持续存在, 表明小穗可以由单个不耦合的 AII 无轴突细胞产生(图 3Bd 和 e; n = 2)。由于 MFA 似乎没有阻断 Na⁺通道, 这表明之前观察到的 MFA 对 ai 无轴突的作用对锥形双极振荡(图 2)不是通过对 Na⁺通道的非特异性作用介导的。总之, 这些数据表明, 与 ON 锥双极细胞相比, rd1 AII 无轴突细胞中电压门控 Na⁺通道的功能表达更强, 暗示 AII 无轴突细胞是 rd1 视网膜振荡的主要驱动因素。

在对超极化步骤的反应中, 许多 rd1 ON 锥形双极细胞(5/8), 但没有 rd1 AI I 无轴突细胞(0/5), 显示缓慢激活内向电流, I_h 的特征(图 3Ca)。缓慢激活的成分被 Cs⁺完全阻断(图 3Cb; 98% 的抑制; n = 5), 证实这些是由 I_h 介导的。图 3Cc 绘制了控制条件下和存在 Cs⁺时缓慢激活电流的幅值, 显示了在所有负电位下 I_h 的有效块。因此, 在 rd1 视网膜中, I_h 在 ON 锥双极细胞中的表达似乎比

在 AII 无轴突细胞中的表达更强，类似于 WT 视网膜(Muller 等人 2003; 伊万诺娃, 穆勒, 2006; Fyk-Kolodziej, Pourcho, 2007)。这些数据表明, I_h 和 Na^+ 电流驻留在电耦合网络中的不同细胞类型中, 并通过电突触相互作用形成自发振荡活动。

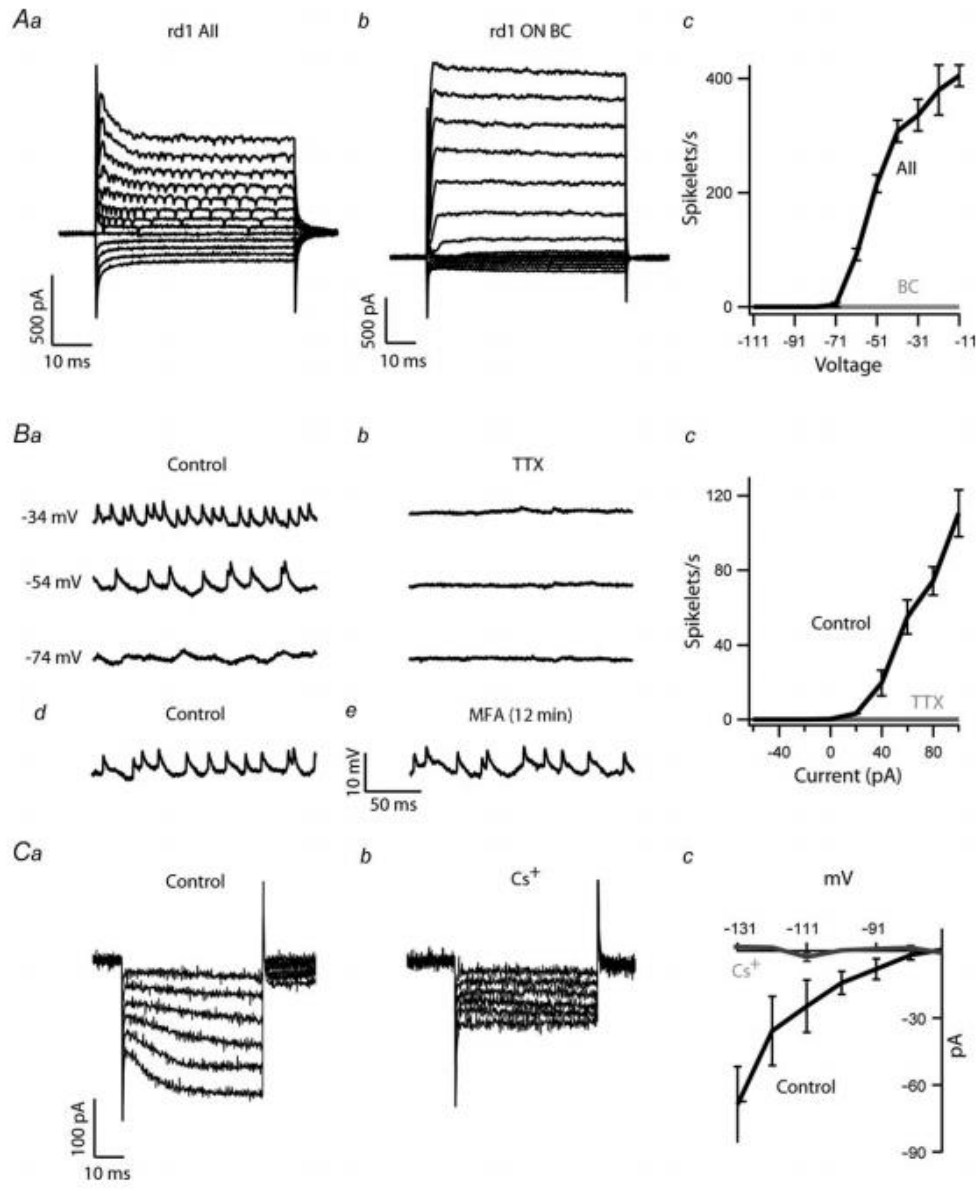


图 3: TTX 敏感的 Na^+ 通道主要在 rd1 AII 无轴突细胞中表达, 而 I_h 主要在 rd1 ON 锥形双极细胞中表达。A, 电压钳位记录从 rd1 的 AII 无轴突细胞(A)和 ON 锥形双极细胞(b)。在电压阶梯(-120 mV 到 40 mV)从 -60 mV 的保持电位中产生电流。交流, 小穗的频率是作为电压的函数, 为 AII 无头(AII)和 ON 锥形双极细胞(BC)。Ba 和 b, 在电流钳位模式下, 注入稳定电流使膜去极化(如图所示), 在控制下诱发小幅度小穗, 而在 TTX 为 $1 \mu M$ 时则没有。Bc, 控制和 TTX 中的小穗频率被绘制成注入电流的函数。Bd 和 e, 在稳定的 40 pA 去极化电流注入下, 持续的小穗活性在间隙结阻断剂 MFA (200 μM) 的存在下持续存在。Ca, 慢慢向内激活由超极化所引起的电流脉冲(-81 mV 至 -131 mV, 50 ms)从控股-71 mV rd1 锥双极细胞控制(a)和在 1 毫米 Cs^+ (b) 。Cc, 慢慢地激活阶段绘制的振幅对电压的两个条件。

当光感受器传输受阻时，WT 视网膜会出现网络振荡

如果 Na^+ 通道和 I_h 在 rd1 视网膜中是振荡的基础，那么问题就来了，为什么类似的起搏活动在 WT 视网膜中不明显。一种可能是神经网络中神经元的静息膜电位，这通常是心脏起搏器活动的关键决定因素(Bal & 麦考密克, 1997; Khaliq, 豆, 2010; Huang 等人 2011)，与 WT 视网膜相比，rd1 发生改变。为了调节 WT 视网膜锥体双极细胞网络的静息电位，我们使用 L-AP4 和 NBQX 阻断光受体-双极细胞突触。用 L-AP4 激活 mGluR6 会导致 ON 双极细胞中阳离子通道的关闭和膜超极化。由于 AII 无核细胞和 ON 锥双极细胞之间的强电耦合，L-AP4 超极化 ON 锥双极细胞预计会导致整个网络的超极化(Boos 等人 1993)。此外，我们还进行了全无轴突细胞耦联最强的介视态实验(Xin & Bloomfield, 1999; Bloomfield, Volgyi, 2004)。

图 4A 显示了控制 Ringer 溶液中一个 AII 无核细胞和一个 ON 锥双极细胞的光响应。静息膜电位基线稳定(SD: 0.5 ± 0.1 mV, $n = 5$, AII 无轴突细胞; 0.4 ± 0.1 mV, $n = 5$, ON 锥形双极细胞)。在 ON 锥双极细胞中，闪光引起了较大的分级反应(图 4Aa)。相反，所有的无轴突细胞对光的反应是一系列的小振幅峰值，通常在光反应的初始阶段之后适应。与鱼视网膜上的 ON 双极细胞相比，ON 锥体双极细胞从未观察到强烈的尖峰反应(Baden 等人 2011; Dreosti 等, 2011)。与预期的一样， $50 \mu\text{M}$ L-AP4 和 $10 \mu\text{M}$ NBQX 的应用阻断了这些细胞的光诱发反应(图 4Ab)。然而，这些阻滞剂也使膜电位过极化(7.4 ± 0.7 mV, 全无轴突细胞, $n = 4$; 5.4 ± 0.5 mV, ON 锥形双极细胞, $n = 5$)，并在 AII 无轴突细胞和 ON 锥形双极细胞中诱导低振幅膜振荡(图 4Ab)。频谱分析显示，振荡的频率与 rd1 视网膜中观察到的频率相似，平均峰值在 10 至 20 Hz 之间(图 4Bb; 11.0 ± 0.5 Hz, $n = 4$ 个全无轴突细胞; 16.6 ± 2.1 Hz, $n = 5$ ON 锥形双极细胞)。因此，光感受器输入到双极细胞的闭塞足以引起双极网络的振荡。对这些实验的一个警告是，用 AMPA/KA 受体拮抗剂(NBQX)阻断双极细胞的光感受器输入也会阻断双极细胞对无轴突细胞的输入(导致去抑制)，因此不能完全重现 rd1 电路缺乏光感受器的情况。然而，这些结果表明，在 ON 锥体双极 AII 无轴突细胞网络中，当突触驱动降低时，就会表现出一种强大的内在振荡能力。

为了测试 WT 视网膜上观察到的振荡是否与 rd1 视网膜上观察到的振荡有共同的机制，我们比较了它们的药理特性。与 rd1 视网膜相似，阻断 I_h 使 WT AII 无轴突锥形双极细胞的振荡频率降低至 4.4 ± 1.4 Hz，并使基频峰值功率提高 10.5 倍以上($n = 5$; 1 个 ON 锥双极型和 4 个 AII 无轴突细胞; 图 4Ac 和 Bc)。此外，TTX ($n = 4$; 2 个 ON 锥双极型和 2 个 AII 无轴突细胞; 图 4Ad, Bd)。在 WT 视网膜中，通过阻断双极细胞的光感受器输入而引起的振荡与 rd1 视网膜中的振荡具有相同的药理特性，这表明它们具有共同的生物物理机制。

rd1 视网膜神经节细胞的振荡活动

在了解了突触前 AII 无轴突和 ON 锥体双极细胞振荡的药理学之后，我们接下来检查这些操作是否影响了神经网络对突触后神经节细胞的输出。我们发现，在电压箝位的 rd1 神经节细胞中，当网络输出被监测为自发兴奋性突触后电流(s

EPSCs)时, 阻断 I_h 、 Na^+ 电流和/或间隙连接似乎具有与我们观察到的突触前振荡活动相同的定性效果。首先, 应用 Cs^+ 增强自发 EPSCs。即使在 sEPSCs 不表现出强烈振荡成分的细胞中, Cs^+ 的应用也会诱发振荡(图 5A)。平均而言, Cs^+ 显著提高了基频峰值功率 $530 \pm 140\%$ ($n = 6$; $P = 0.01$; 图 5)。为了测试 Cs^+ 的作用是否由阻断 I_h 介导, 我们测试了一种更具体的拮抗剂 ZD7288 对自发释放的作用。我们发现 ZD7288 对自发 EPSCs 具有与 Cs^+ 相似的定性效应(数据未显示), 证实了 I_h 在介导振荡中的作用。

TTX ($0.5-1 \mu M$)降低了大多数被测细胞的自发兴奋活动(7 / 9)。TTX 显著降低了两种频率(对照的 7.4 ± 3.8 Hz vs. TTX 的 3.6 ± 2.3 Hz; $n = 9$; $P < 0.05$ 对照组 sEPSCs 峰值振幅为 47.5 ± 45.3 pA, TTX 组为 12.4 ± 2.9 pA; $n = 9$; $P < 0.01$)。在 4 个表现出明显振荡的细胞中, TTX 完全消除了功率谱中测量到的峰值($98.7 \pm 0.175\%$ 抑制; $n = 4$; 图 5 b)。这些结果表明, Na^+ 通道在通过 AII 无轴突 ON 锥双极到神经节细胞通路的信息流门控中发挥了重要作用, 而在 WT 视网膜中, Na^+ 通道似乎不控制该突触的反应幅度(Tian 等人 2010)。

缝隙连接阻断剂 MFA ($200 \mu M$)也能强烈抑制 rd1 神经节细胞中的 sEPSCs。MFA 降低 sEPSCs 的频率(对照组为 $9.2-5.8$ Hz, MFA 组为 1.2 ± 1.5 Hz; $n = 5$; $P < 0.01$; 对照组 87.3 ± 63.3 pA, MFA 25.2 ± 4.9 pA; $n = 5$; $P < 0.01$; 与 MFA 对神经节细胞自发尖峰活动的影响的报道一致(Menzler & Zeck, 2011)。然而, 应该指出的是, 观察到的 MFA 的影响是不容易逆转的。因此, 作为另一组对照实验, 我们还测试了 $25 \mu M$ 18β -甘草次酸(18β -GA)的作用, 该物质已知可以可逆地阻断视网膜中的缝隙连接(Xia & Nawy, 2003; Ackert 等, 2009)。为了获得更长的记录, 需要观察缝隙连接拮抗剂的可逆性, 我们测量了 rd1 神经节细胞电流钳中的自发脉冲活动。在 6 个细胞中, 有 6 个细胞的自发峰率由 11.1 ± 2.5 Hz 降低到 0.3 ± 0.17 Hz ($n = 6$, $P < 0.01$) 在所有六组录音中, 洗脱后活动均恢复到对照组水平(10.0 ± 2.3 Hz, $P = 0.75$)。其中 3 个细胞明显的振荡活性被 18β -GA 消除(峰值功率抑制率为 $99.8 \pm 0.075\%$; $n = 3$; 图 5 c)。因此, 监测神经节细胞中的突触活动为 Na^+ 通道和缝隙连接(而非 I_h)在 rd1 视网膜突触前网络中产生振荡提供了额外的支持。

确保上述药物的观察效果的结果直接行动的无长突锥双极细胞网络上, 我们还测量了网络输出的鸡尾酒在神经节细胞抑制剂包括 $100 \mu M$ 苦味毒、 $5 \mu M$ 马钱子碱, $50 \mu M$ TPMpA $20 \mu M$ L-AP4, $20 \mu M$ NBQX 和 $50 \mu M$ TPMpA。这种鸡尾酒阻断了假定的光感受器, 无轴突细胞(包括胆碱能星爆无轴突细胞)和棒状双极细胞突触信号, 从而从药理学上隔离了 AII 无轴突细胞 ON 锥体双极细胞网络的输出。在这些条件下, nmda 介导的电流在 $+40$ mV 下测量输出(Borowska 等人, 2011 年)。 Cs^+ , TTX 和 MFA 对 rd1 神经节细胞自发活动的影响在定性上与 Ringer 溶液中观察到的效果相同(数据未显示), 证实了这些阻滞剂的主要作用是对 AII 无轴突锥体双极细胞网络。

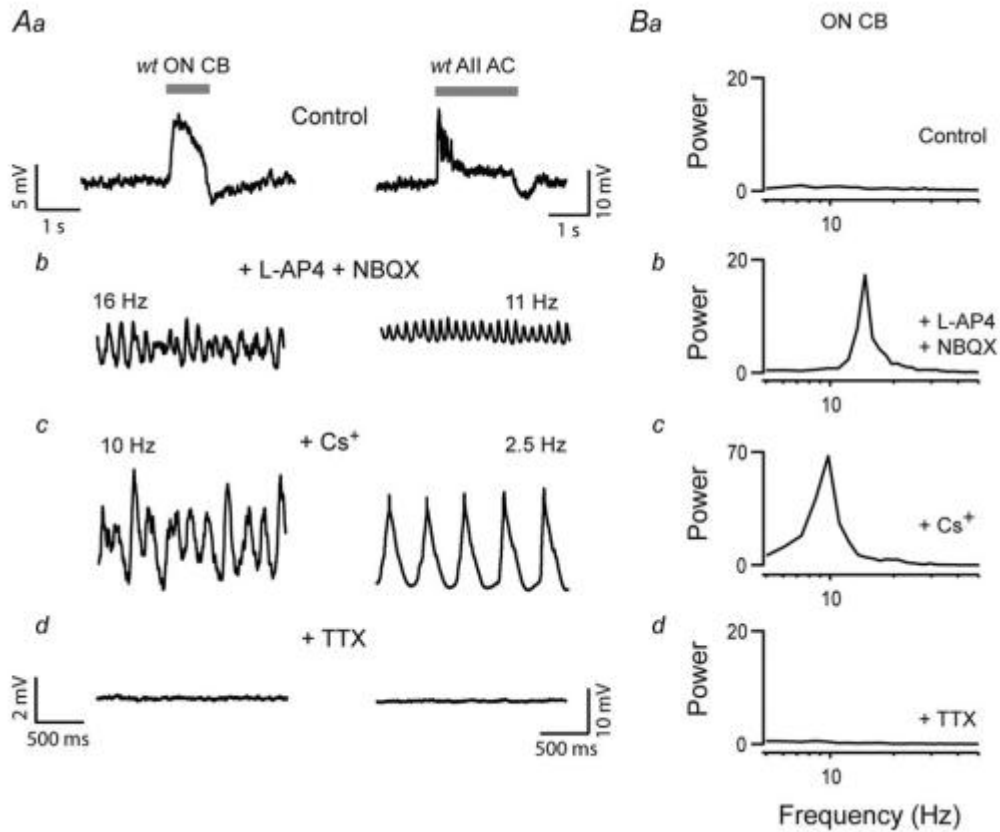


图 4: 封闭双极细胞的光感受器输入可引起锥状双极细胞网络的膜振荡。A, 电流箝位记录 ON 锥双极(左图)和 AII 无头细胞(右图)。Aa, 在对照 Ringer 溶液中对闪光的反应(水平灰色条表示刺激持续时间); Ab, 在 L-AP4 和 NBQX 存在下; 交流, 随后添加 1mM Cs⁺; 然后用 1 μM TTX 添加, (规模相同的面板 b-d)。b, 膜电位记录的功率谱在相同的锥双极细胞所示(左面板), 说明的峰值频率振荡控制解决方案或在指定的药物。

基于锥形双极细胞网络的简化全无轴振荡计算模型

为了更好地理解 Ih 和 Na⁺ 电流是如何通过间隙结相互作用来引发网络振荡的, 我们构建了一个简化的 AII 无轴突-ON 双极细胞网络的计算模型(详见附录 D)。理想模型网络由两个 AII 无轴突单元(AC1 和 AC2)和一个 ON 锥形双极单元(BC; 图 6 a)。两个无核细胞(AC1 和 AC2)电耦合到另一个间隙结电导((Gj) 500 pS; Veruki 等人 2008), 和双极细胞(BC)电耦合到一个无轴突细胞(AC2; Gj 500 pS)。(Veruki 和; Hartveit, 2002; Trexler 等人, 2005)。每个无核细胞有一个快钠电导, 一个延迟整流钾电导, 和一个漏电导。除了最大钠电导和/或漏电导相对较小的差异外, 无轴突细胞是相同的。双极细胞具有超极化激活的阳离子电流、延迟整流钾电导和漏电导(模型和参数的详细信息见附录一)。

该网络模型能够再现实验观察到的行为。当不耦合时, 模型网络中的所有单元都有稳定的静息电位, 网络不振荡。当细胞相互电耦合时, 会产生 8 Hz 的小振幅(1 到 3 mV)振荡(图 6B)。当 Ih 被阻塞时, 网络振荡的频率降低到 6hz(图 6 C)。然而, 当电压门控 Na⁺ 通道被阻断时, 振荡消失(图 6D), 网络的膜电位超极

化, 与 TTX 应用的实验结果相似。为了直接测试网络静息膜电位对振荡的影响, 施加了小的稳态电流。在双极细胞中注入稳定的去极化电流($0.22 \mu\text{A cm}^2$)可使电耦合无轴细胞中的 Na^+ 通道失活, 抑制振荡。因此, 振荡的产生需要网络处于相对超极化的状态。这一结果提示, 当网络被超极化时, 通过用 Cs^+ 和/或 L-AP 4 阻断 ON 双极细胞的阳离子通道, 可以增加 WT 视网膜的起搏活性。

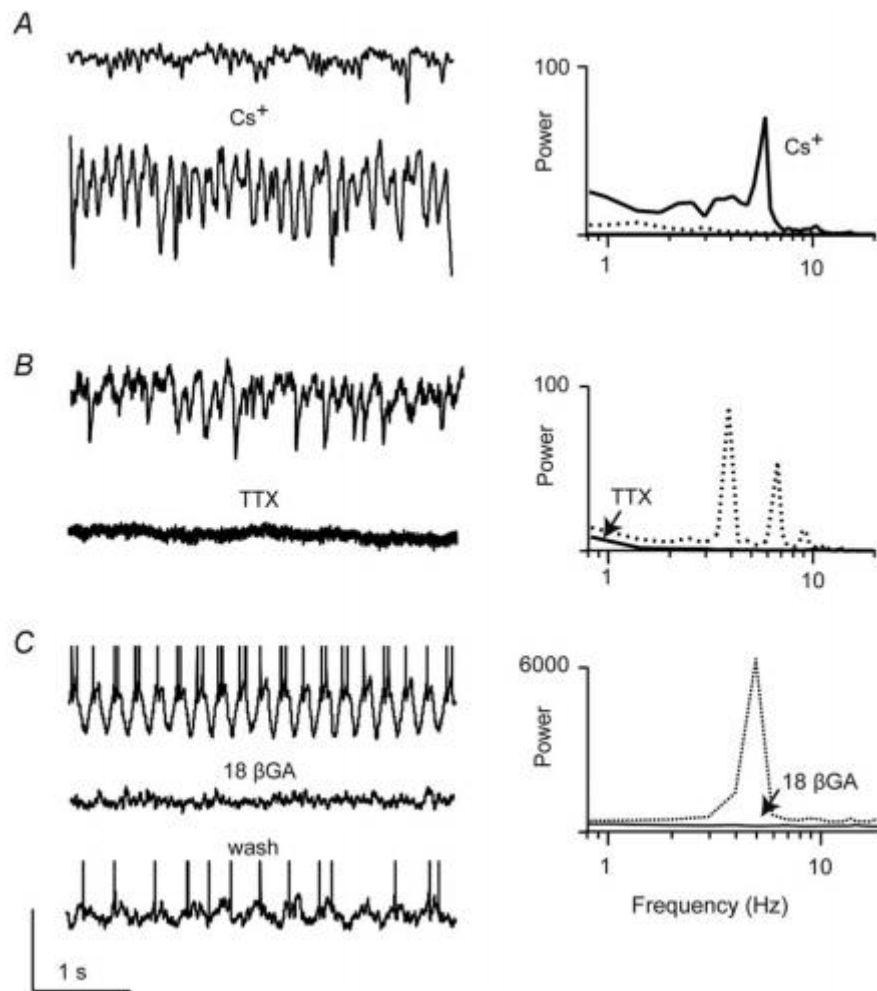


图 5. 在 Ih 、 Na^+ 通道或间隙连接阻滞剂的存在下, rd1 神经节细胞的自发突触活动记录。A, rd1 ON 神经节细胞中的 sEPSCs 记录在对照 Ringer 溶液中($V_{\text{hold}} \sim -60 \text{ mV}$; 顶部面板)和存在 1mM Cs^+ (底部面板)或 B, $1 \mu\text{M TTX}$ (底部面板, 记录在不同的神经节细胞中)。C, 电流箝位模式下神经节细胞的振荡活动记录(尖峰被截断以强调基线膜振荡), 在控制的 Ringer 溶液中(上面板)或存在 $25 \mu\text{M}$ 的缝隙连接阻断剂 18β -甘草次酸($18\beta\text{-GA}$; 中间面板)。底部面板显示洗涤。这些轨迹的功率谱显示在右侧(在对照林格溶液中测量的活度显示为虚线; 那些在药物中被测量的是连续的痕迹)。垂直比例尺: 100pA (A 和 B), 40mv (C)。

虽然 ON 双极细胞似乎控制了振荡的起始, 但该模型表明, 它们在驱动起搏器活动中并不起一定作用。在没有双极细胞的情况下, 振荡可以通过施加一个恒定的去极化电流到任意一个无轴细胞来启动。双极细胞主要起负载作用。通过调

节双极细胞中的 I_h 水平或从光感受器到双极细胞的输入，这种负载的影响可以使 ON 锥双极全轴突细胞网络进入或离开振荡状态(图 6E)。

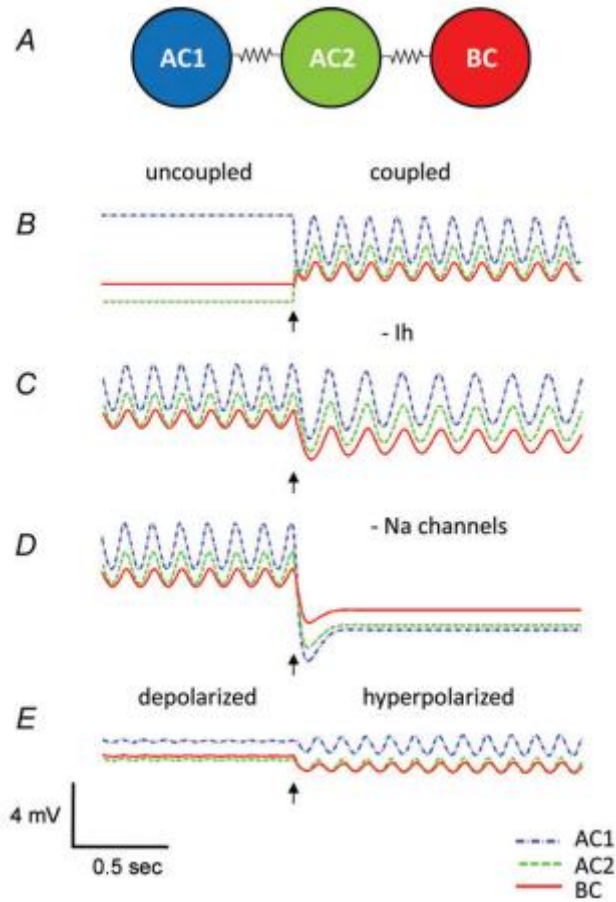


图 6: 一个改进的 Morris-Lecar 计算模型的减少全轴突 ON 锥双极细胞网络的振荡的产生。A、模型网络示意图。B, 振荡依赖于电耦合。最初, 细胞不耦合, 保持静息电位。泄漏电流中轻微的不均匀性导致单个细胞的静息电位略有不同。当电耦合被激活(箭头)时, 会迅速产生同步振荡。C, I_h 调节网络振荡, 但不是振荡所必需的。当 I_h 完全阻塞(箭头), 振荡持续, 但频率从 7.0 Hz 下降到 5.2 Hz。D, 产生网络振荡需要 Na^+ 电流。当 I_{Na} 被阻塞(箭头)时, 网络振荡被消除。E, 振荡是由双极细胞的状态调制的。一个小的稳定去极化电流($0.24 \mu A cm^{-2}$)施加到双极细胞停止振荡。然而, 当网络是超极化的, 在这种情况下, 通过阻断双极细胞中的 I_h (箭头), 振荡恢复。

接下来, 我们测试了振荡对模型参数变化的鲁棒性, 方法是检查系统状态作为两个参数的函数(使用数值分岔软件 XPP-AUTO 计算;www.math.pitt.edu/bard/xpp/xpp.html)。图 7A 显示了双极细胞中最大超极化激活电导 $g_{h,B}$ 和应用到双极细胞 $I_{APP,B}$ 时, 模型中网络振荡和稳定静止状态之间的边界。点 C 表示 rd1 网络模型的默认状态。从 C 点到 C 点的转换表示 I_h 被阻塞时状态的变化; 如图 6 C 所示, 振荡持续存在。点 E 表示模型的状态, 施加在双极单元上的电流为 $0.24 \mu A cm^{-2}$, 抑制了振荡。从 E 点到 E 点的转换表示 I_h 被阻塞时状态的转换; 如

图 6E 所示，振荡再次出现。这幅图显示了网络模型对药理操作的反应(如图 6 所示)是非常稳健的。

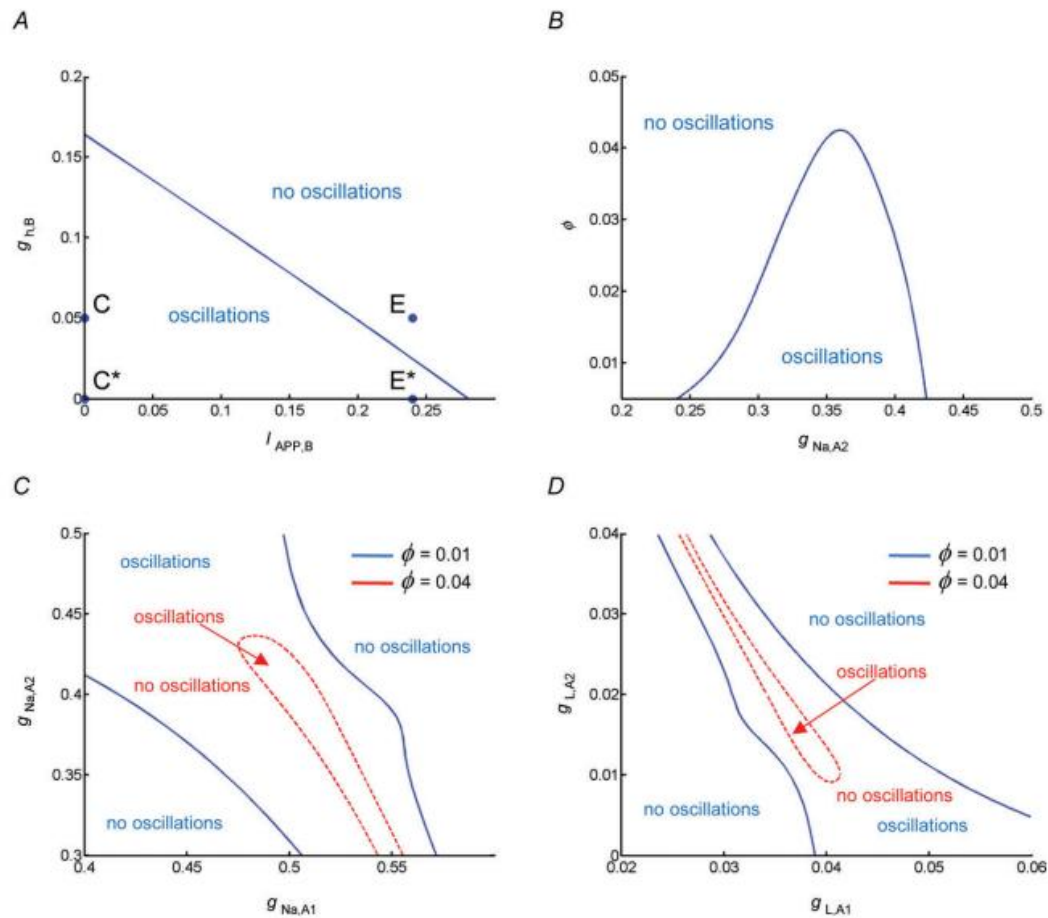


图 7: 振荡在很多情况下都很明显。A, 网络振荡和模型网络中稳定静定状态之间的边界, 作为双极细胞 g_h 中超极化激活电导的最大电导的函数, 以及应用于双极细胞 $I_{APP, B}$ 的电流。点 C 表示 rd1 网络模型的默认状态, 点 C 表示 I_h 被阻塞时网络的状态, 点 E 表示双极单元施加 $0.24 \mu A \text{ cm}^{-2}$ 电流时模型的状态, 点 E 表示 I_h 被阻断时, 双极电池的电流为 $0.24 \mu A \text{ cm}^{-2}$ 。B, 在模型网络中, 网络振荡和稳定静定状态之间的边界是无核细胞中钾电流的速率常数 ϕ (值越大, 动态越快) 和 AC1 中 Na^+ 电导的最大电导的函数。C, 网络振荡与模型网络中稳态的边界, 是最大 Na^+ 电导 $g_{\text{Na}, A1}$ 和 $g_{\text{Na}, A2}$ 的函数。D, 模型网络中网络振荡和稳定静定状态之间的边界, 作为漏电导 $g_{L, A1}$ 和 $g_{L, A2}$ 的函数。对于 C 和 D, 虚线表示的边界为 $\phi = 0.01$, 连续曲线表示的边界为 $\phi = 0.04$ 。

在没有本征振荡单元的情况下, 我们发现模型的关键参数包括 Na^+ 电导 ($g_{\text{Na}, A1}$, $g_{\text{Na}, A2}$) 的大小、漏电导 ($g_{L, A1}$, $g_{L, A2}$) 和 Na^+ 电导激活曲线的相对陡度 (V_{mz})。因此, 我们检查了这些参数变化对网络振荡的鲁棒性。从默认参数开始, 改变 $g_{\text{Na}, A2}$ (或 $g_{\text{Na}, A1}$), 振荡只持续在 $g_{\text{Na}, A}$ 值的 15% 的区间内 (即对最大 Na^+ 电导的变化只有中等的稳健性)。由于 K^+ 电导的激活速率往往对振荡的存在有相当大的影响, 我们改变 ϕ (它表示恢复过程的时间常数), 发现 ϕ 对网络振荡的鲁棒性影响很大

(见图 7B)。 ϕ 减小 4 倍，鲁棒性增加 6 倍，即 $\phi = 0.01$ 时，在 $g_{Na,A}$ 值的 85% 范围内存在振荡。图 7C、D 分别为 $g_{Na,A1}$, $g_{Na,A2}g_{L,A1}, g_{L,A2}$ 以 $\phi = 0.01$ 存在振荡(虚线曲线内)和 $\phi = 0.04$ 存在振荡(连续曲线间)的值组合。这些结果表明，当 ϕ 足够小时，网络振荡对 g_{Na} 、 A 和 g_{L} 、 A 的变化具有较强的鲁棒性。

在测试的参数中，振荡对 V_{m2} (控制 Na^+ 电导激活曲线陡度的参数)的变化最为敏感。对于所检查的参数，该模型在 V_{m2} 中只能支持~1-2mv 的变化(5-10%的变化)。阈下振荡实际上存在于 V_{m2} 中更大的变化，但细胞本身在这些参数值上本质上是振荡的。

讨论

本报告阐明了 rd1 小鼠视网膜中伴随光感受器退化的振荡活动的生物物理机制(Ye & Goo, 2007; Margolis 等人, 2008 年; Stasheff, 2008; Borowska 等人 2011 年; Menzler & Zeck, 2011)。我们的实验结果表明，缝隙连接在产生振荡活动中发挥了必要的作用，因为它们允许在邻近的 AII 无轴突细胞的节律性 TTX 敏感 Na^+ 通道之间发生强烈的相互作用，以及邻近 ON 锥双极细胞中表达的超极化激活和 mGluR6 门控阳离子电导。

在 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞网络中 I_h 和 Na^+ 电流的差异表达

在 rd1 视网膜，我们观察到超极化激活， Cs^+ 敏感内向电流，表明 I_h ，仅在记录 ON 锥双极细胞。这些电流从未在全无轴突细胞的记录中观察到。相反地，我们发现去极化脉冲激活 TTX 敏感的内向电流只在全无头细胞，而不是在 ON 锥双极细胞。由于所有的非锥体和 ON 锥体双极细胞都是由缝隙连接强烈耦合的，并且由于在 WT 视网膜中一些锥体双极细胞被认为表达电压门控的 Na^+ 通道(pAn & 胡, 2000; 崔, pAn, 2008)，我们考虑了在 AII 无轴突细胞的体细胞中测量到的 TTX 敏感电流可能出现在双极细胞中。有几条证据表明事实并非如此。首先，在 rd1 双极细胞的全细胞记录中，我们从未在去极化步骤中观察到内向电流。其次，我们发现在长时间暴露于缝隙连接阻滞剂 MFA 后解耦的 AII 无轴突细胞中出现了强退极化诱导的峰值。第三，最近的证据发现，电压门控 Na^+ 通道 1.1 (Nav1.1) 和轴突初始节段标记物(锚蛋白-g 和神经束蛋白)特异性地定位于 WT 视网膜中 AII 无轴突细胞的树状突起(Wu 等人 2011)，这表明这些细胞具有产生尖峰的内生能力。因此，更有可能的是，发生在全无轴突细胞中的尖峰会通过缝隙连接扩散，并显著提高 ON 双极细胞末端的膜电位。事实上，来自 AII 无轴突和 ON 锥体双极细胞的配对记录证实了这一想法(Veruki & Hartveit, 2002)。第四，由于我们只在双相细胞中发现了 I_h 的证据，而不是所有的非 acrine 细胞记录，这与 WT 视网膜双相细胞末端的 I_h 表达模式一致(Muller 等, 2003; Fyk-Kolodziej, Pourcho, 2007)，它暗示了有限的污染双极细胞轴突末端电流在体细胞记录从 AII 无轴突细胞。最后，由于 Na^+ 通道在 ON 锥双极细胞中的表达相对较弱或具有细胞特异性，因此可能忽略了 Na^+ 通道在 ON 锥双极细胞中的表

达，而 ON 锥双极细胞直接导致了网络振荡的产生。然而，与那些显示出强大的 Na⁺通道依赖活性的全无轴突细胞相比，这种贡献预计是微弱的。虽然在神经元电耦合网络中进行的电生理测量不能提供单个细胞中 I_h 和 Na⁺通道的生物物理性质的定量估计，但它们清楚地表明 Na⁺通道在全无轴突细胞中存在，而 I_h 在 ON 锥双极细胞中存在。

在产生心脏起搏器活动中 Na⁺通道而不是 I_h 的必然作用

TTX 敏感的 Na⁺通道通常与触发中枢神经系统许多部位的振荡活动有关，包括腹侧被盖区(Khaliq & Bean, 2010)，纹状体(Bennett 等人 2000)和视交叉上核(Pennartz 等人 1998; Jackson 等人, 2004)。然而，先前的一项研究表明 TTX 敏感 Na⁺通道在介导 rd1 视网膜的网络振荡中具有非强制性的作用(Menzler & 条子斜纹衬里, 2011)。Menzler, Zeck(2011)发现，在 rd1 视网膜中，TTX 的应用降低了振荡的频率(由局部场电位表明)，但没有完全阻断它们，这表明它们的产生有其他机制。因此，我们惊奇地发现，我们测量的全无轴突、ON 锥双极和神经节细胞的振荡活动被 TTX 完全阻断。造成这种差异的一个可能原因是这些研究中使用的 TTX 剂量不同。在之前的研究中，使用了一个相对低剂量的 TTX (200 nM)，这并没有完全消除神经节细胞中的刺突活性(Menzler & 条子斜纹衬里, 2011)。似乎如此低浓度的 TTX 在阻断 Na⁺通道介导的 AII 无头细胞 ON 锥体双极细胞网络中的活性方面更不有效，因为这些细胞位于视网膜的中央。在本研究中，我们使用了饱和剂量的 TTX (1 μM)来消除 AII ON 锥体双极网络的活性(以及所有 AII 非 acrine 和神经节细胞的刺突活性)，提供了令人信服的证据，表明 Na⁺通道在驱动 rd1 视网膜的节律性活动中发挥了主要作用。第二种可能性是，抑制无轴突细胞的尖峰阻断导致 rd1 回路抑制解除和二次振荡机制，独立于全无轴突细胞回路。

超极化激活电流根据与特定电压门控离子通道的相互作用发挥不同的生理作用。例如，在心肌细胞(DiFrancesco & Tortora, 1991)和丘脑接力神经元(Hughes 等人 1998) I_h 有助于内在节律性活动，而金字塔神经元(Fan 等人 2005; Tsay 等人 2007)和某些视网膜无轴突细胞(不包括 AII 细胞)(Koizumi 等人 2004)，I_h 抑制树突沿线突触整合。最近，I_h 表达的变化也与各种癫痫发作模型有关(Chen 等人 2001; Hablitz & Yang, 2010)，强调了 I_h 在维持神经网络生理稳定性中的作用。在这里，我们证明当 I_h 被阻断时，rd1 和 WT AII 无轴突 ON 双极细胞网络的活动都增强了，清楚地表明在视网膜内部，I_h 并不需要驱动振荡。

rd1 视网膜的电交互作用是视网膜振荡活动的基础

我们的研究发现，I_h 和 Na⁺通道电导局限于不同的细胞类型，但这两种电导都强烈地调节节律网络活动，这表明这些通道通过交叉作用形成振荡。与这一假设一致，我们发现电信号的药理阻断阻断了振荡行为，这表明该网络的各个组成部分并不具有固有的振荡电位。

由于缝隙连接的作用是基于药理学的，我们考虑了缝隙连接阻断剂对 Ca^{2+} 和 K^{+} 通道的潜在非特异性作用(Vessey 等, 2004; Peretz 等人, 2005)。一些证据表明, MFA 对全无轴突锥体双极细胞网络振荡活动的影响是由于间隙连接的阻断。首先, 我们发现 mfas 诱导的对这些细胞振荡活动的抑制相对缓慢(15 ~ 20 分钟完全阻断), 这是间隙连接阻断的标志(Veruki & Hartveit, 2009)。第二, 我们观察到膜电阻的增加伴随着 MFA 对振荡的影响, 这与缝隙连接的封锁一致(Veruki & Hartveit, 2009)。第三, 我们之前已经证明, 在 AII 非 acrine 和 ON 锥体双极细胞中的振荡不依赖于电压门控 Ca^{2+} 通道(Borowska 等人, 2011 年), 这可能是间隙连接阻滞剂的非特异性靶点(Vessey 等人, 2004 年)。第四, MFA 似乎并不能阻断神经节细胞(Menzler & Zeck, 2011)或全无轴突细胞(图 3B)中的 Na^{+} 通道活性, 而这些细胞是产生振荡的关键。最后, 我们发现交替缝隙连接阻断剂 18 β -甘草次酸(18 β -GA; Xia & Nawy, 2003; Ackert 等人 2009)阻断了振荡; 这表明 MFA 和 18 β -GA 的作用主要是通过缝隙连接的阻断来介导的。

虽然缝隙连接和 Na^{+} 通道阻滞剂对振荡活动的作用与 AII 无轴突细胞网络介导的活性有关, 但它们并不排除 on 锥双极细胞主动参与振荡产生的可能性。药物阻断缝隙连接可能导致邻近的 AII 无轴突细胞之间的同源耦合和 AII 无轴突细胞与 ON 锥体双极细胞之间的异源耦合的破坏。因此, Na^{+} 通道相关的振荡可能只在 AII 无头细胞网络中产生, 或者可能需要在 ON 锥双极细胞中表达的额外成分。在 rd1 小鼠中特异性同源或异种缝隙连接的遗传破坏的未来研究中, 将揭示 ON 锥体双极细胞是否积极参与持续振荡的产生。

ON 锥双极细胞在振荡活动中的参与是最明显的, 当它们的阳离子电导, I_h 和 mGluR6 门控通道关闭时(注意, 这些通道在所有非分泌细胞中似乎没有表达)。关闭这些阳离子通道中的任何一个都会使整个网络超极化(Boos 等人, 1993 年)。通过影响网络静息电位, ON 双极细胞中表达的电导可以控制全无轴突细胞中表达的 Na^{+} 通道的可用性。因此, 阻断 ON 锥双极细胞的阳离子电导(I_h 或 mGluR6 门控通道)可促进振荡活性。这种 I_h 和 Na^{+} 通道之间的生物物理相互作用在大脑的其他部位也很明显(Bal & McCormick, 1997; Huang 等, 2011)。相反, 去极化网络导致 Na^{+} 通道的失活和振荡活动的抑制。在这种方式下, ON 双极单元可以作为一个被动负载来影响间隙耦联网络中的振荡活动。

虽然 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞网络中振荡的形成可以简单地解释为负静膜电位的相对较小的变化, 但这些变化是否发生在视网膜变性过程中很难直接测量。事实上, rd1 视网膜上的锥体双极细胞尽管失去了光感受器驱动, 但仍处于超极化状态(Borowska 等人 2011), 这表明它们的静止阳离子电导下降。有趣的是, 当有机染料吸收用于地图活动 mGluR6-gated 通道的双极细胞的无杆的 coneless 突变小鼠(rdcl), 在双极细胞明显吸收, 建议降低表达式或几乎完全关闭 mGluR6-gated 渠道在这些突变小鼠(Marc et al . 2003 年)。然而, 当残余锥体受到外源性刺激时, mGluR6 介导的信号通路在 rd1 小鼠变性晚期仍然明显(Busskamp 等人 2010), 这表明 mGluR6 门控通路并不是完全失调的。一种可能是 mGluR6 门控通道表达的降低导致了 ON 双极细胞输入电阻的增加, 从而增加了光受体到 ON 双极细胞突触的增益。平衡增加的突触增益似乎是自发活动的一个大的

增加。

细胞性质上的微小异质性会引起网络振荡

我们的实验结果表明，在锥形双极细胞网络内的振荡依赖于电耦合。这就提出了一个问题，即当间隙连接被药物阻断时，当所有的无轴突细胞和 ON 锥双极细胞都没有单独振荡时，振荡是如何出现的。理论研究提出了几个可能的机制，使振荡可以出现在网络中缺乏固有振荡细胞。例如，网络振荡可以与通过电耦合传播的活动波相关联。这些振荡可以由自我持续的重入波或由稀疏随机激活引发并由网络塑造成相干振荡活动的波产生(Lewis & Rinzel, 2000, 2003)。然而，这些机制通常需要强信号来传播活动波，所以 rd1 视网膜的亚阈值振荡不太可能是由这些机制产生的。

Manor 等人(1997)提出了在缺乏固有振荡单元的网络中产生振荡的另一种机制。这种机制依赖于网络中细胞通道密度的轻微差异。在这种异质性假设中，电耦合不能在非本征振荡的等势细胞网络中诱导同步振荡。然而，如果单个细胞的信道密度值跨越了一个参数区域，在这个参数区域内一个孤立的细胞将发生本振，那么电耦合可以有效地平均这些值，并使网络进入振荡状态。也就是说，足够大强度的电耦合可以使相对去极化的细胞超极化，也可以使相对超极化的细胞去极化，使所有细胞(以及网络)进入振荡区。

振荡在我们的计算模型的全无轴突 ON 锥双极细胞网络具有振荡的所有特征产生的这一异质性机制。AC1 和 AC2 的最大钠电导和漏电导的平均值均在这个振荡窗口内(即具有这些平均值的孤立的 AII 无轴突模型细胞出现振荡)。在我们的模型中，只有当耦合电导大于 0.025 mS cm² 时，才会出现同步网络振荡。这个值在 AII 无轴突细胞(Veruki 等人 2008)和 AII 无轴突细胞 ON 锥体双极细胞(Veruki 等人 2002; Trexler & Massey, 2005)。此外，将 AC1 和 AC2 之间的异质性降低到一定水平以下，要么消除网络振荡，要么使其中一个或两个细胞都成为固有振荡。因此，我们的计算模型中的网络振荡是由异质性机制产生的，这表明在 rd1 AII 无轴突 ON 锥形双极细胞网络中，网络振荡的产生也有类似的机制。

结论

虽然 rd1 小鼠代表了一个病变模型，但它可以为 WT 视网膜的电路特性提供有用的见解。例如，发现 AII 无轴突-ON 锥体双极细胞网络同步 rd1 视网膜中多种类型神经节细胞的活动(Menzler & Zeck, 2011)，表明它也可能是 WT 视网膜中常见噪音的重要来源，多种临近神经节细胞表现出明显的相关活性(Shlens 等, 2008 年)。在这里观察到的 rd1 和 WT AII 无轴突和 ON 锥形双极细胞终端之间的强生物物理相互作用，说明在解释从躯体测量的响应特性时应谨慎(Cui & pAn, 2008; Baden 等人 2011)和单个细胞的终末(Baden 等人 2011; Dreosti 等, 2011)。此外，我们发现 TTX 强烈抑制 rd1 神经节细胞的自发突触电流，这表明电压依赖的 Na⁺通道在获得控制 AII 无轴突 ON 锥体双极到神经节细胞通路中发挥重要作用，相比之下，它在加速 WT 视网膜反应动力学方面的作用更为微妙(Tian 等人 2010; 邓博&辛格, 2012)。Na⁺通道是否在 WT 视网膜中发挥类

似的作用，以及它们在光诱发活动中如何与 I_h 相互作用，仍是未来研究的一个挑战。最后，视网膜假体的优化，以恢复视力退化视网膜将需要适应振荡活动出现在没有光感受器驱动。这项工作的结果可能有助于药物策略的设计，改变 AII 无轴突 ON 锥体双极细胞网络振荡。通过基因介导的干预，可以精确地靶向 AI I 无核细胞的 Na^+ 通道，以及它们与 ON 锥体双极细胞之间的缝隙连接，或者增加双极细胞的 I_h 。

附件 I

模型描述

理想模型网络由两个全无轴突单元(AC1 和 AC2)和一个双极单元(BC)组成。Morris Lecar (ML)模型(Morris & Lecar, 1981; Ermentrout, Rinzel, 1984)被用作描述电池电动力学的基本模型。(Hodgkin & Huxley, 1952)被包括在无轴突细胞动力学的 ML 模型中，并且 ML 模型中的钠电流被一个超极化激活电流所取代，以描述双极细胞的动力学。

每个无轴突细胞有一个快速钠电流 $I_{Na, Aj}$ ，一个(延迟整流)钾电流 $I_{K, Aj}$ 和一个泄漏电流 $I_{L, Aj}$ ($j = 1, 2$)

$$I_{Na, Aj} = \bar{g}_{Na, Aj} m_{\infty}(V_{Aj}) h_{Aj} (V_{Aj} - E_{Na}).$$

$$I_{K, Aj} = \bar{g}_{K, A} n_{Aj} (V_{Aj} - E_{K, A}).$$

$$I_{L, Aj} = g_{L, Aj} (V_{Aj} - E_{L, A}).$$

双极细胞具有超极化激活电流 $I_{h, B}$ ，钾电流 $I_{k, B}$ 和漏电流 $I_{L, B}$

$$I_{h, B} = \bar{g}_{h, B} q_{\infty}(V_B) (V_B - E_{h, B}).$$

$$I_{K, B} = \bar{g}_K n_B (V_B - E_{K, B}).$$

$$I_{L, B} = g_{L, B} (V_B - E_{L, B}).$$

两个无轴突细胞(AC1 和 AC2)通过一个缝隙结相互电耦合，ON 双极细胞(B C)电耦合到其中一个无轴突细胞(AC2)。对应的电流平衡方程为

$$C_m \frac{dV_{A1}}{dt} = -(I_{Na, A1} + I_{K, A1} + I_{L, A1}) + g_{AA}(V_{A2} - V_{A1}).$$

$$C_m \frac{dV_{A2}}{dt} = -(I_{Na, A2} + I_{K, A2} + I_{L, A2}) + g_{AA}(V_{A1} - V_{A2}) + g_{AB}(V_B - V_{A2}).$$

$$C_m \frac{dV_B}{dt} = -(I_{h, B} + I_{K, B} + I_{L, B}) + g_{AB}\chi(V_{A2} - V_B) + I_{APP, B}.$$

其中间隙结被建模为欧姆电阻(Bennett, 1972)。门控变量的动力学由方程控制

$$\begin{aligned}\frac{dh_{Aj}}{dt} &= \frac{1}{\tau_h}(h_{\infty}(V_{Aj}) - h_{Aj}). \\ \frac{dn_{Aj}}{dt} &= \frac{1}{\tau_n(V_{Aj})}(n_{\infty}(V_{Aj}) - n_{Aj}). \\ \frac{dn_B}{dt} &= \frac{1}{\tau_n(V_B)}(n_{\infty}(V_B) - n_B).\end{aligned}$$

$$y_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{V - V_{y1}}{V_{y2}} \right) \right), \quad y = m, q, h, n,$$

$$\tau_n(V) = \left(\phi \cosh \left(\frac{V - V_{n1}}{2V_{n2}} \right) \right)^{-1}.$$

膜电容为 $C_m=1\mu\text{F cm}^{-2}$ 。最大离子电导 $g_{\text{Na}, A1} = 0.525\text{mScm}^{-2}$, $g_{\text{Na}, A2} = 0.36\text{mScm}^{-2}$, $g_{\text{K}, A} = 1 \text{ mScm}^{-2}$, $g_{\text{L}, A1} = 0.035 \text{ mScm}^{-2}$, $g_{\text{L}, A2} = 0.02 \text{ mScm}^{-2}$, $g_{\text{L}, B} = 0.035 \text{ mScm}^{-2}$, $g_{\text{K}, B} = 0.3 \text{ mScm}^{-2}$, $g_{\text{h}, B} = 0.05 \text{ mScm}^{-2}$ 。细胞单位面积的缝隙连接电导为 $g_{\text{AA}} = g_{\text{AB}} = 0.05 \text{ mScm}^{-2}$, $x = 2$ 为无轴突细胞与双极细胞的比表面积。逆转电位为 $E_{\text{Na}} = 40 \text{ mV}$, $E_{\text{K}, A} = -100 \text{ mV}$, $E_{\text{L}, A} = -60 \text{ mV}$, $E_{\text{K}, B} = -80 \text{ mV}$, $E_{\text{L}, B} = -35 \text{ mV}$ 和 $E_{\text{h}, B} = -27 \text{ mV}$ 。参数的稳定状态和控制变量的时间常数 $V_{m1} = -1.2 \text{ mV}$, $V_{m2} = 20.5 \text{ mV}$, $V_{n1} = 2 \text{ mV}$, $V_{n2} = 15 \text{ mV}$, $V_{h1} = -28 \text{ mV}$, $V_{h2} = -1 \text{ mV}$, $V_{q1} = -40 \text{ mV}$, $V_{q2} = -30 \text{ mV}$, $\phi = 0.039$ 和 $\tau_h = 2 \text{ ms}$ 。

优化模型参数

为了找到一个参数域, 在没有固有细胞振荡的情况下, 模型显示亚阈值网络振荡, 我们使用了相图分析。相图分析表明, Na^+ 电导激活曲线(V_{m2})的相对陡度和 Na^+ 电导和/或漏电导的适度非均质性是支持振荡行为的关键因素。从 Rinzel 和 Ermentrout(1998)中描述的 ML 模型开始, 将 V_{m2} 的值调整为 20.5 mV (在默认值的基础上增加 2 mV)和 $g_{\text{Na}, A2}$ 的值在 0.25 和 0.75 mScm^{-2} 之间变化(约为默认值 $\pm 50\%$)。我们发现 $g_{\text{Na}, A2}$ 的一个区域产生阈下振荡, 该区域的大小允许 $g_{\text{Na}, A2}$ 发生 $\sim 10\%$ 的变化。通过将 $g_{\text{L}, A2}$ 从 0.036 降低到 0.02 mScm^{-2} , 我们发现该区域的大小允许 $g_{\text{Na}, A2}$ 变化 $\sim 20\%$ 。当我们在图 6 中模拟药理学操作时, 这些参数值被用作我们的默认参数, 并在图 7 中检查了关键参数变化的稳健性。

参考文献

- Ackert JM , Farajian R , Volgyi B & Bloomfield SA (2009). GABA blockade unmasks an OFF response in ON direction selective ganglion cells in the mammalian retina . *J Physiol* 587 , 4481 – 4495 .
Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Applebury ML , Antoch MP , Baxter LC , Chun LL , Falk JD , Farhangfar F , Kage K , Krzystolik MG , Lyass LA & Robbins JT (2000). The murine cone photoreceptor: a single cone type expresses both S and M opsins with retinal spatial patterning . *Neuron* 27 , 513 – 523 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Baden T , Esposti F , Nikolaev A & Lagnado L (2011). Spikes in retinal bipolar cells phase-lock to visual stimuli with millisecond precision . *Curr Biol* 21 , 1859 – 1869 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Bal T & McCormick DA (1997). Synchronized oscillations in the inferior olive are controlled by the hyperpolarization-activated cation current I_h . *J Neurophysiol* 77 , 3145 – 3156 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Bennett BD , Callaway JC & Wilson CJ (2000). Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons . *J Neurosci* 20 , 8493 – 8503 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Bennett MV (1972). Electrical versus chemical neurotransmission . *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 50 , 58 – 90 .
PubMedGoogle ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Bloomfield SA & Volgyi B (2004). Function and plasticity of homologous coupling between AII amacrine cells . *Vision Res* 44 , 3297 – 3306 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Boos R , Schneider H & Wässle H (1993). Voltage- and transmitter-gated currents of all-amacrine cells in a slice preparation of the rat retina . *J Neurosci* 13 , 2874 – 2888 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Borowska J , Trenholm S & Awatramani GB (2011). An intrinsic neural oscillator in the degenerating mouse retina . *J Neurosci* 31 , 5000 – 5012 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Burrone J & Lagnado L (1997). Electrical resonance and Ca^{2+} influx in the synaptic terminal of depolarizing bipolar cells from the goldfish retina . *J Physiol* 505 , 571 – 584 .
Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Busskamp V , Duebel J , Balya D , Fradot M , Viney TJ , Siebert S et al. (2010). Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa . *Science* 329 , 413 – 417 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
- Chen K , Aradi I , Thon N , Eghbal-Ahmadi M , Baram TZ & Soltesz I (2001). Persistently modified h-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability . *Nat Med* 7 , 331 – 337 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Cui J & Pan ZH (2008). Two types of cone bipolar cells express voltage-gated Na⁺ channels in the rat retina. *Vis Neurosci* 25, 635–645.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Demb JB & Singer JH (2012). Intrinsic properties and functional circuitry of the AII amacrine cell. *Vis Neurosci* 29, 51–60.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Demontis GC, Gargini C, Aoli TG & Cervetto L (2009). Selective Hcn1 channels inhibition by ivabradine in mouse rod photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 1948–1955.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

DiFrancesco D & Tortora P (1991). Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 351, 145–147.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Dreosti E, Esposti F, Baden T & Lagnado L (2011). In vivo evidence that retinal bipolar cells generate spikes modulated by light. *Nat Neurosci* 14, 951–952.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Ermentrout GB & Rinzel J (1984). Beyond a pacemaker's entrainment limit: phase walk-through. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 246, R102–R106.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Fan Y, Fricker D, Brager DH, Chen X, Lu HC, Chitwood RA & Johnston D (2005). Activity-dependent decrease of excitability in rat hippocampal neurons through increases in Ih. *Nat Neurosci* 8, 1542–1551.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Fyk-Kolodziej B & Pourcho RG (2007). Differential distribution of hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels in cone bipolar cells of the rat retina. *J Comp Neurol* 501, 891–903.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Hablitz JJ & Yang J (2010). Abnormal pyramidal cell morphology and HCN channel expression in cortical dysplasia. *Epilepsia* 51 (Suppl 3), 52–55.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Hausser M, Raman IM, Otis T, Smith SL, Nelson A, du Lac S, Loewenstein Y, Mahon S, Pennartz C, Cohen I & Yarom Y (2004). The beat goes on: spontaneous firing in mammalian neuronal microcircuits. *J Neurosci* 24, 9215–9219.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Hodgkin AL & Huxley AF (1952). Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 116, 449–472.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Huang Z, Lujan R, Kadurin I, Uebele VN, Renger JJ, Dolphin AC & Shah MM (2011). Presynaptic HCN1 channels regulate CaV3.2 activity and neurotransmission at select cortical synapses. *Nat Neurosci* 14, 478–486.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL](#)

Hughes SW , Cope DW & Crunelli V (1998). Dynamic clamp study of Ih modulation of burst firing and delta oscillations in thalamocortical neurons in vitro . *Neuroscience* 87 , 541 – 550 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Ivanova E & Muller F (2006). Retinal bipolar cell types differ in their inventory of ion channels . *Vis Neurosci* 23 , 143 – 154 .
CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Jackson AC , Yao GL & Bean BP (2004). Mechanism of spontaneous firing in dorsomedial suprachiasmatic nucleus neurons . *J Neurosci* 24 , 7985 – 7998 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Khaliq ZM & Bean BP (2010). pAcemaking in dopAminergic ventral tegmental area neurons: depolarizing drive from background and voltage-dependent sodium conductances . *J Neurosci* 30 , 7401 – 7413 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Koizumi A , Jakobs TC & Masland RH (2004). Inward rectifying currents stabilize the membrane potential in dendrites of mouse amacrine cells: pAtech-clamp recordings and single-cell RT-PCR . *Mol Vis* 10 , 328 – 340 .
CASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Lewis TJ & Rinzel J (2000). Self-organized synchronous oscillations in a network of excitable cells coupled by gap junctions . *Network* 11 , 299 – 320 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Lewis TJ & Rinzel J (2003). Dynamics of spiking neurons connected by both inhibitory and electrical coupling . *J Comput Neurosci* 14 , 283 – 309 .
CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Lyubarsky AL , Daniele LL & Pugh EN Jr (2004). From candelas to photoisomerizations in the mouse eye by rhodopsin bleaching in situ and the light-rearing dependence of the major components of the mouse ERG . *Vision Res* 44 , 3235 – 3251 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Manookin MB , Beaudoin DL , Ernst ZR , Flagel LJ & Demb JB (2008). Disinhibition combines with excitation to extend the operating range of the OFF visual pathway in daylight . *J Neurosci* 28 , 4136 – 4150 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Manor Y , Rinzel J , Segev I & Yarom Y (1997). Low-amplitude oscillations in the inferior olive: a model based on electrical coupling of neurons with heterogeneous channel densities . *J Neurophysiol* 77 , 2736 – 2752 .
CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Marc RE , Jones BW , Watt CB & Strettoi E (2003). Neural remodeling in retinal degeneration . *Prog Retin Eye Res* 22 , 607 – 655 .
CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Margolis DJ & Detwiler PB (2011). Cellular origin of spontaneous ganglion cell spike activity in animal models of retinitis pigmentosa . *J Ophthalmol* 2011 , 507037 .

CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Margolis DJ , Newkirk G , Euler T & Detwiler PB (2008). Functional stability of retinal ganglion cells after degeneration-induced changes in synaptic input . J Neurosci 28 , 6526 – 6536 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Menzler J & Zeck G (2011). Network oscillations in rod-degenerated mouse retinas . J Neurosci 31 , 2280 – 2291 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Morris C & Lecar H (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber . Biophys J 35 , 193 – 213 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Muller F , Scholten A , Ivanova E , Haverkamp S , Kremmer E & Kaupp UB (2003). HCN channels are expressed differentially in retinal bipolar cells and concentrated at synaptic terminals . Eur J Neurosci 17 , 2084 – 2096 .

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Nelson R (1982). All amacrine cells quicken time course of rod signals in the cat retina . J Neurophysiol 47 , 928 – 947 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Pan ZH & Hu HJ (2000). Voltage-dependent Na⁺ currents in mammalian retinal cone bipolar cells . J Neurophysiol 84 , 2564 – 2571 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Pennartz CM , De Jeu MT , Geurtsen AM , Sluiter AA & Hermes ML (1998). Electrophysiological and morphological heterogeneity of neurons in slices of rat suprachiasmatic nucleus . J Physiol 506 , 775 – 793 .

Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Peretz A , Degani N , Nachman R , Uziyel Y , Gibor G , Shabat D & Attali B (2005). Meclofenamic acid and diclofenac, novel templates of KCNQ2/Q3 potassium channel openers, depress cortical neuron activity and exhibit anticonvulsant properties . Mol Pharmacol 67 , 1053 – 1066 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Rinzel J , Terman D , Wang X & Ermentrout B (1998). Propagating activity patterns in large-scale inhibitory neuronal networks . Science 279 , 1351 – 1355 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Shlens J , Rieke F & Chichilnisky E (2008). Synchronized firing in the retina . Curr Opin Neurobiol 18 , 396 – 402 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Stasheff SF (2008). Emergence of sustained spontaneous hyperactivity and temporary preservation of OFF responses in ganglion cells of the retinal degeneration (rd1) mouse . J Neurophysiol 99 , 1408 – 1421 .

CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Tang X , Schmidt TM , Perez-Leighton CE & Kofuji P (2010). Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 is responsible for the native inward potassium conductance of satellite glial cells in sensory ganglia . Neuroscience 166 , 397 – 407 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Tian M , Jarsky T , Murphy GJ , Rieke F & Singer JH (2010). Voltage-gated Na channels in AII amacrine cells accelerate scotopic light responses mediated by the rod bipolar cell pathway . J Neurosci 30 , 4650 – 4659 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Trexler EB , Li W & Massey SC (2005). Simultaneous contribution of two rod pathways to AII amacrine and cone bipolar cell light responses . J Neurophysiol 93 , 1476 – 1485 .

CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Tsay D , Dudman JT & Siegelbaum SA (2007). HCN1 channels constrain synaptically evoked Ca²⁺ spikes in distal dendrites of CA1 pyramidal neurons . Neuron 56 , 1076 – 1089 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Umino Y , Solessio E & Barlow RB (2008). Speed, spatial, and temporal tuning of rod and cone vision in mouse . J Neurosci 28 , 189 – 198 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Veruki ML & Hartveit E (2002). AII (Rod) amacrine cells form a network of electrically coupled interneurons in the mammalian retina . Neuron 33 , 935 – 946 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Veruki ML & Hartveit E (2002). Electrical synapses mediate signal transmission in the rod pathway of the mammalian retina . J Neurosci 22 , 10558 – 10566 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Veruki ML & Hartveit E (2009). Meclofenamic acid blocks electrical synapses of retinal AII amacrine and on-cone bipolar cells . J Neurophysiol 101 , 2339 – 2347 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Veruki ML , Oltedal L & Hartveit E (2008). Electrical synapses between AII amacrine cells: dynamic range and functional consequences of variation in junctional conductance . J Neurophysiol 100 , 3305 – 3322 .

CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Vessey JP , Lalonde MR , Mizan HA , Welch NC , Kelly ME & Barnes S (2004). Carbenoxolone inhibition of voltage-gated Ca channels and synaptic transmission in the retina . J Neurophysiol 92 , 1252 – 1256 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Wu C , Ivanova E , Cui J , Lu Q & Pan ZH (2011). Action potential generation at an axon initial segment-like process in the axonless retinal AII 无轴突 cell . J Neurosci 31 , 14654 – 14659 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Xia Y & Nawy S (2003). The gap junction blockers carbenoxolone and 18β-glycyrrhetic acid antagonize cone-driven light responses in the mouse retina . Vis Neurosci 20 , 429 – 435 .

CrossrefPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL
Xin D & Bloomfield SA (1999). Comparison of the responses of AII 无轴突 cells in the dark- and light-adapted rabbit retina . Vis Neurosci 16 , 653 – 665 .

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL

Ye JH & Goo YS (2007). The slow wave component of retinal activity in rd/rd mice recorded with a multi-electrode array. *Physiol Meas* 28, 1079–1088.

CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google ScholarSouth China Univ of Tech Open URL